

Aus dem Immunochemischen Laboratorium (Leiter: Prof. W. H. Hitzig)
der Universitätskinderklinik Zürich (Direktor: Prof. A. Prader)

Gemeinschaftsarbeit: U. Rauer und R. Freund

Normalwerte von Immunglobulinen im Kindesalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von
Ursula Rauer
von Karlsruhe (Deutschland)

1971

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. W. H. Hitzig

Zürich 1970

Monatsschrift für Kinderheilkunde 1969, Heft 9



Normalwerte von Immunglobulinen im Kindesalter*

U. RAUER und R. FREUND

Immunochemisches Laboratorium (Leiter: Prof. W. H. HITZIG) der Universitätskinderklinik Zürich (Direktor: Prof. A. PRADER)

Einleitung

Die quantitative Bestimmung der einzelnen Klassen der Immunglobuline hat in den letzten Jahren zunehmende Verbreitung gefunden und ist heute zu einer vielbenutzten Routinemethode geworden. Methodische Fortschritte haben eine exaktere Differenzierung der verschiedenen Formen der Antikörpermangelsyndrome erlaubt. Die Resultate sind für die Indikationsstellung zur γ -Globulintherapie ausschlaggebend [10, 12, 26].

Immunglobulinmangelzustände kommen in der Pädiatrie besonders häufig vor. Die Beurteilung der Resultate ist beeinträchtigt durch unsere lückenhaften Kenntnisse der Normalwerte. 1957 wurde erstmals erkannt, daß die einzelnen Immunglobulinklassen sich unabhängig voneinander entwickeln [9]. Diese Befunde wurden von allen späteren Untersuchern immer wieder bestätigt, aber erst in den letzten 2 Jahren wurden Normierung und Standardisierung der Untersuchungs-

technik vordringlich geworden. Die Experten der WHO empfehlen dafür die Eichung der Methoden verschiedener Laboratorien anhand des gleichen Standardserums.

Die früher in unserem Laboratorium gewonnenen Resultate [9, 10, 11] wurden daher nach diesen Grundsätzen neu erhoben.

Material und Methoden

Wir untersuchten die Seren 233 gesunder Kinder ($\frac{2}{3}$ Jungen, $\frac{1}{3}$ Mädchen; 70% Schweizer, der Rest Südeuropäer) im Alter von 1 Tag bis zu 14 Jahren und die von 22 Mütter-Nabelschnur-Paaren. Es wurden 13 Altersgruppen gebildet (Tabelle).

In die Studie wurden nur Kinder aufgenommen, die folgenden bei [11] aufgestellten Anforderungen genügten:

Tabelle. Tabellarische Zusammenfassung aller Werte, bezogen auf den WHO-Standard

Gruppe	Anzahl	Alter	IgG (Einheiten nach WHO)		IgA (Einheiten nach WHO)		IgM (Einheiten nach WHO)		IgD (% nach ROWE) Bereich (in % des St.- serum nach ROWE)
			Arithm. Mittel $\pm$ 1 S. D.	Bereich	Arithm. Mittel $\pm$ 1 S. D.	Bereich	Arithm. Mittel $\pm$ 1 S. D.	Bereich	
I	22	NSS	11,35 $\pm$ 2,61	5,96–16,17			3,05 $\pm$ 1,27	0,1 – 4,75	<20%
II	19	0–10 Tg.	12,78 $\pm$ 3,11	7,87–20,11	2,3 $\pm$ 0,3	1,9– 3,1	5,83 $\pm$ 1,50	3,33– 8,50	<20%
III	20	10–30 Tg.	9,81 $\pm$ 1,99	5,48–14,10	1,75 $\pm$ 1,3	0,1– 3,9	7,17 $\pm$ 2,17	4,00–12,83	<20%
IV	16	1– 2 Mo.	6,24 $\pm$ 1,80	2,98– 9,04	3,0 $\pm$ 0,5	2,1– 4,6	7,50 $\pm$ 1,83	5,00–11,83	<20%
V	21	2– 4 Mo.	4,69 $\pm$ 1,27	2,23– 6,81	3,4 $\pm$ 0,6	1,8– 4,4	8,83 $\pm$ 3,83	4,83–18,00	<20%
VI	20	4–6½ Mo.	5,10 $\pm$ 1,64	3,09– 9,47	3,9 $\pm$ 0,7	2,8– 6,2	12,17 $\pm$ 4,00	6,00–21,00	in 1 Fall: 42%
VII	18	6½–9 Mo.	5,67 $\pm$ 1,90	1,67– 9,20	3,6 $\pm$ 0,7	2,2– 5,5	10,50 $\pm$ 3,17	6,17–17,50	<20%
VIII	18	9–12 Mo.	6,95 $\pm$ 1,89	3,14–11,06	4,3 $\pm$ 0,9	2,8– 6,0	12,67 $\pm$ 4,17	8,00–23,00	in 3 Fällen: 22–23%
IX	24	1– 2 J.	7,56 $\pm$ 1,90	4,57–11,60	4,0 $\pm$ 0,9	2,5– 5,8	11,00 $\pm$ 4,33	5,67–22,17	<20%
X	21	2–3½ J.	9,34 $\pm$ 2,41	5,16–13,72	5,2 $\pm$ 1,3	2,6– 7,8	11,50 $\pm$ 4,00	6,33–19,83	in 3 Fällen: 23–41%
XI	19	3½–5 J.	9,63 $\pm$ 2,18	6,17–13,40	6,1 $\pm$ 2,4	1,0–11,7	12,00 $\pm$ 5,33	4,83–22,33	<20%
XII	22	5–9 J.	10,65 $\pm$ 2,17	7,07–14,89	8,2 $\pm$ 2,8	3,9–13,8	13,50 $\pm$ 4,00	5,83–20,67	in 3 Fällen: 25–35%
XIII	21	9–14 J.	10,88 $\pm$ 1,83	6,76–14,79	8,3 $\pm$ 3,3	3,2–16,3	11,17 $\pm$ 2,83	5,83–17,35	23–96%
									22–140%

durch wesentliche Verbesserung der Untersuchungsmethodik wichtige neue Befunde erhoben [1, 2, 3, 6, 14, 20, 21, 24, 25, 26]. Alle diese Arbeiten zeigten nicht nur die dramatische Entwicklung der Immunglobuline in den ersten Lebensjahren, sondern auch die große physiologische Schwankungsbreite.

Der Vergleich der Zahlen verschiedener Untersuchungen zeigte aber zusätzlich auch Abweichungen zwischen einzelnen Laboratorien auf, wie von BUCKLEY [2] eindeutig bewiesen wurde, als er das gleiche Serum von verschiedenen Laboratorien untersuchen ließ. Im jetzigen Zeitpunkt sind daher Anstrengungen zur

Eutrophie (10.–90. Percentile für Länge und Gewicht), keine klinischen Krankheitszeichen, kein vorausgegangener Blutverlust, keine Exsiccose; Blut-senkung (Westergren) nicht über 10 mm in der ersten Stunde, negatives CRP.

Die für die Untersuchung geeigneten Kinder fanden wir auf der chirurgischen Abteilung des Kinderspitals Zürich vor Herniotomie-, Phimosenoperationen und ähnlichen kleineren Eingriffen, sowie in Kinderhorden und Säuglingsheimen¹.

¹ Wir danken den Ärzten und Schwestern der Chirurg. Abt. des Kinderspitals Zürich sowie den Kollegen Dr. LAR-CHER, Dr. TRACHSLER, Dr. RICKLIN und Dr. BAERLOCHER (St. Gallen) und den Schwestern der von ihnen betreuten Kin-derheime für ihre Unterstützung.

* Arbeit mit Unterstützung des Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.

Das Blut wurde bei nüchternen Kindern morgens durch Venenpunktion entnommen und am selben Tag verarbeitet: zentrifugiert, das Serum abgezogen, mit einigen Milligramm Natriumazid versetzt und bei -20°C bis zum Tag der Untersuchung aufbewahrt. Wir bestimmten die Immunglobuline durch radiäre Immunodiffusion mit der Methode nach MANCINI et al. [17], in der Modifikation von FAHEY und McKELVEY [4]. Bei jedem einzelnen Serum führten wir Doppeluntersuchungen durch.

Antiseren: Anti-IgG Nr. PH 16-4-P1²
 Anti-IgA Nr. PH 14-2-P6²
 Anti-IgM Nr. PH 15-1-P10²
 Anti-IgD SwAHu IgD 5+6 von der

Firma Sevac Prag³.

Zur Eichung benutzten wir das von der WHO zur Verfügung gestellte Standardserum Nr. 67/97, dessen IgG-, IgA- und IgM-Gehalt von den Experten der WHO als 10 Einheiten festgelegt wurde. Als Standard für IgD erhielten wir von Dr. ROWE (WHO reference laboratory for immunoglobulins, Lausanne) ein Serum mit hohem IgD-Gehalt (code 61/31), dessen Konzentration wir als 100% annahmen; unsere Ergebnisse wurden in Prozenten dieses Serums angegeben.

Als untere Grenze des Immunglobulin-Gehaltes, der noch zu meßbaren Präcipitaten führte, fanden wir: für IgG 0,035 E., für IgA 0,28 E., für IgM 0,75 E., für IgD 20%.

tats, ausgedrückt in Prozenten des Mittelwertes für IgG 8,1%, IgA 9,7%, IgM 11,9% und IgD 13,2%. Dieser Fehler ist für alle Immunglobulinklassen ein Extremwert; wir berechneten ihn aus wiederholten Kontrolluntersuchungen. (Für alle statistischen Untersuchungen verwendeten wir Formeln aus: Wissenschaftliche Tabellen, Documenta Geigy.)

Ergebnisse und Diskussion

Unsere Ergebnisse sind in Abb. 1-4 graphisch dargestellt und in der Tabelle in Zahlen angegeben (Arithmetisches Mittel ± 1 S. D. = Normbereich). Sie stellen Normalwerte von Kindern dar, die nach den erwähnten Kriterien ausgewählt wurden; die Probanden hatten eine gewisse Zahl von Infekten und Impfungen durchgemacht, wie sie bei einer gesunden Population unter den gegebenen mitteleuropäischen Lebensbedingungen üblich sind (vgl. dagegen Immunglobulin-Werte bei Negeren [18, 20]).

IgG: Der durchschnittliche Gehalt im Nabelschnurserum an IgG betrug $11,35 \pm 2,61$ E. In den meisten Fällen lag die Konzentration höher als bei den Müttern (vgl. [1, 11]). In der Neugeborenenperiode (0-10 Tage, Gruppe II) fanden wir einen Mittelwert von $12,78 \pm 3,11$ E. Die Zunahme der Konzentration gegenüber dem Nabelschnurserum ist wahrscheinlich durch Exsiccose oder Verringerung des Plasmavolumens nach der Geburt bedingt. Bis zur Erreichung des Plateaus

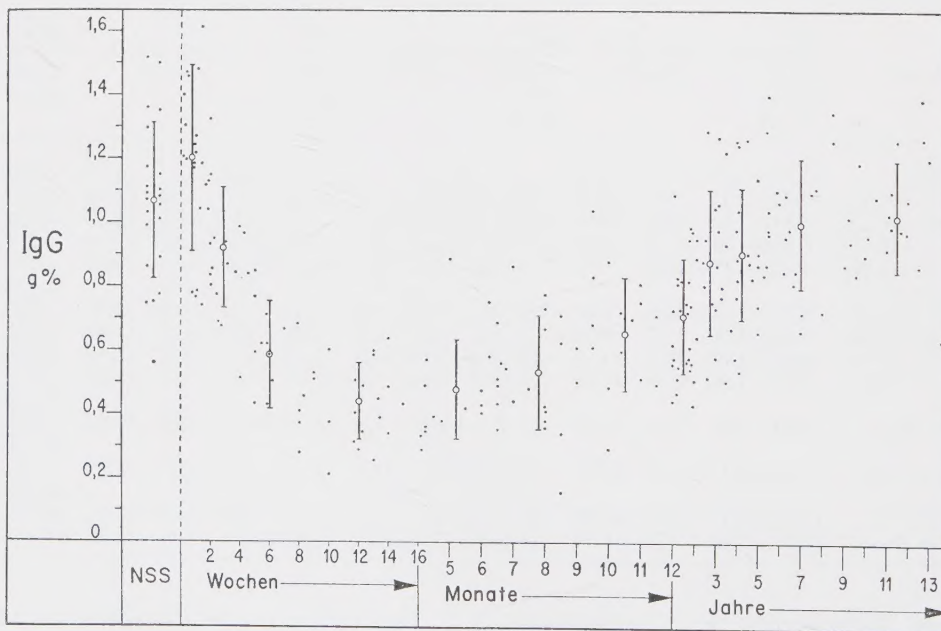


Abb. 1. Normalwerte für IgG (in g-%, Umrechnungsfaktor E/g-% = 0,094). NSS = Nabelschnurserum; o = Mittelwert der Altersgruppe; I = Standardabweichung

Lag bei IgA und IgM die Konzentration tiefer und entstand kein deutlich ablesbares Präcipitat, so nahmen wir für die Mittelwertberechnung einen Wert von 0,1 E. an (wie bei 4).

Aus unseren gemessenen Immunglobulinbestimmungen erhielten wir als mittleren Fehler des Resultats

² Vom Zentrallabor des holländischen Roten Kreuzes, Amsterdam.

³ Wir danken der Firma Sevac für das uns zur Verfügung gestellte Antiserum.

mit 8 Jahren zeigt IgG den bekannten typischen Verlauf, mit initial rapidem Abfall im ersten Trimenon und anschließend langsamem Wiederanstieg (vgl. [1, 2, 3, 6, 11, 12, 24, 25]). Dabei ist erneut hervorzuheben, welche erstaunlich niedrige Einzelwerte an der tiefsten Stelle des „Trops“ bei gesunden Kindern angetroffen wurden.

IgA: IgA war in 3 von 22 Nabelschnurseren nachweisbar (vgl. [1, 6, 25]), dabei waren bei 2 Müttern aus der Schwangerschaftsanamnese Infekte oder an-

dere Krankheiten auszuschließen. In einem 4. Serum, das nicht in den Tabellen aufgeführt wurde, fanden wir einen sehr hohen IgA-Gehalt von 8,2 E. Da eine spätere Kontrolle im Durchschnittsbereich lag, nehmen wir an, zumal eine Beimischung von mütterlichem Blut unter

den wir die sehr geringe Variationsbreite des IgA bis zum Alter von $3\frac{1}{2}$ Jahren, die danach aber sehr stark zunahm. — Unsere Ergebnisse zeigen also eine sehr früh einsetzende Synthese von IgA, während frühere Autoren [8, 11, 26] annahmen, sie beginne nicht vor

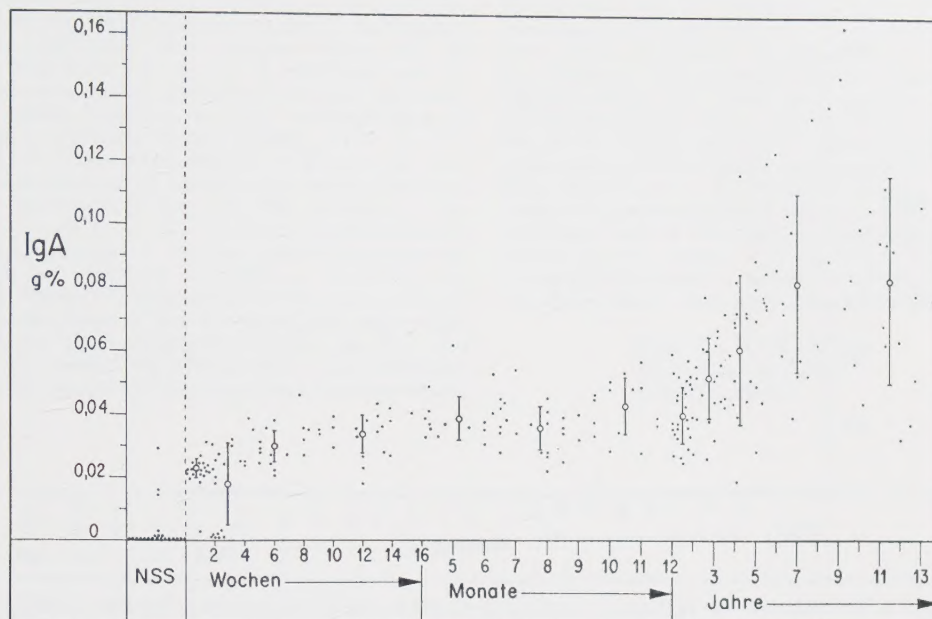


Abb. 2. Normalwerte für IgA (in g-%, Umrechnungsfaktor E/g-% = 0,010). Darstellung wie in Abb. 1

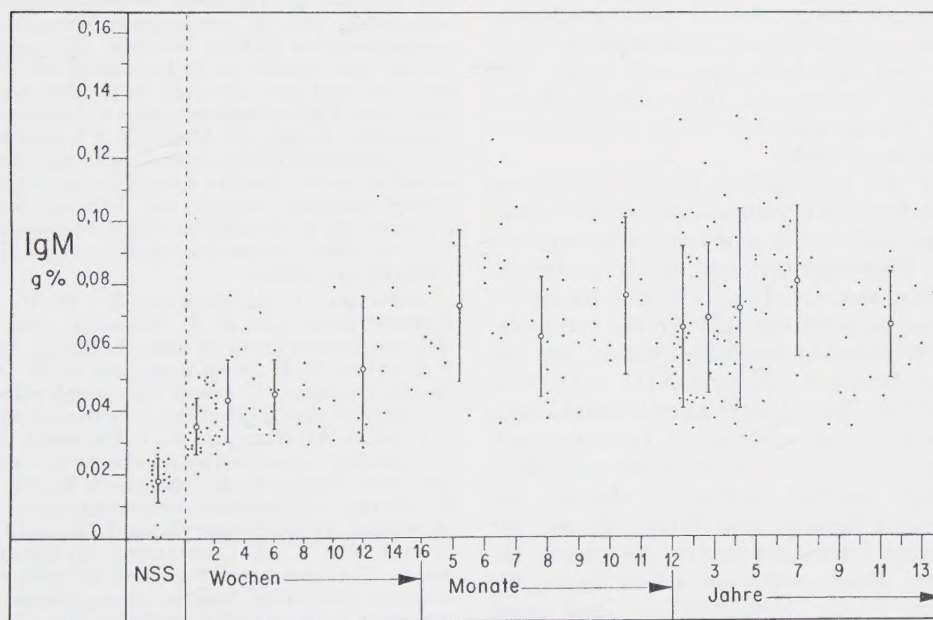


Abb. 3. Normalwerte für IgM (in g-%, Umrechnungsfaktor E/g-% = 0,006). Darstellung wie in Abb. 1

der Geburt auszuschließen war, daß eine intrauterine Infektion mit Antigenstimulation stattgefunden hat. — In Gruppe II wiesen alle Kinder eine durchschnittliche IgA-Konzentration von $2,3 \pm 0,3$ E. auf. In der III. Gruppe konnten wir bei 6 Kindern noch kein IgA erfassen, aber von 18 Tagen an war es in jedem Serum meßbar. Mit zunehmendem Alter stieg der IgA-Spiegel kontinuierlich an und gelangte im 8. Lebensjahr ebenfalls zu einem Plateau (vgl. [1, 2, 3, 25, 26]). Auffallend, im Gegensatz zu den anderen Immunglobulinen, fan-

der 4. Lebenswoche. Diese Diskrepanz ist durch die größere Empfindlichkeit der heutigen Technik zwanglos erklärt. — Interessant erscheinen uns auch die Untersuchungen über IgA im Speichel Neugeborener von SELNER et al. [23]; sie weisen IgA vom 8. Tag an nach und beobachten einen Anstieg bis zu Erwachsenenwerten innerhalb von 4 Wochen.

IgM: Bis auf 2 Ausnahmen war in sämtlichen Nabelschnurseren IgM zu finden ($3,05 \pm 1,27$ E.). Wir können also bestätigen [25], daß schon der Fetus IgM

synthetisieren kann. In Gruppe II war in jedem Serum IgM enthalten ($5,83 \pm 1,50$ E.). Bis zum Ende des ersten Lebensmonats erfuhr der IgM-Spiegel einen steilen Anstieg. ALLANSMITH et al. [1] diskutieren die

Werte bestimmt werden; ferner müssen die physiologischen Mittelwerte und Standardabweichungen bekannt sein, die auch regionale Unterschiede aufweisen [20].

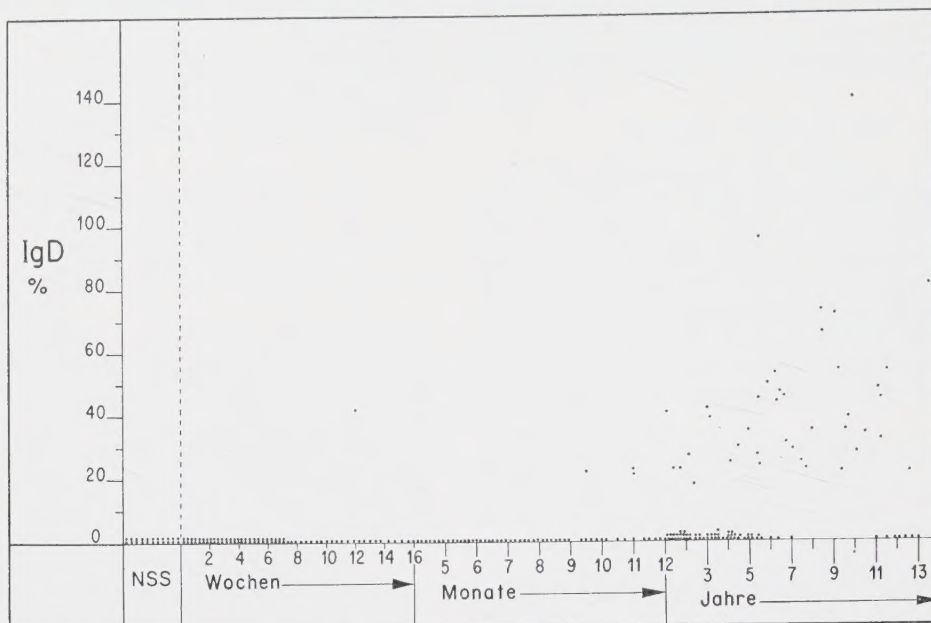


Abb. 4. Normalwerte für IgD (in % des Standardwertes des WHO Reference Center = 100%)

Frage, ob die enorme IgM-Zunahme in den ersten Lebenstagen mit einer Antigenstimulation gleich nach der Geburt zusammenhänge, da die zuerst gebildeten und noch relativ unspezifischen Antikörper im IgM enthalten sind und IgG-Antikörper erst einige Zeit später synthetisiert werden [5, 7, 12]. — Mit $5\frac{1}{2}$ Monaten ist für IgM das im späteren Leben einigermaßen eingehaltene Niveau erreicht.

IgD: Soweit uns bekannt ist, wurden außer von JOHANNSEN und BERG [14] bisher noch keine Normalwerte von IgD publiziert. Wir erhielten im Serum eines 3 Monate alten Säuglings erstmals ein Immunpräzipitat; weitere Resultate vgl. Tab. 1. Wegen des niedrigen Prozentsatzes an positiven IgD-Werten verzichteten wir auf die Berechnung von Mittelwerten. Aus den Ergebnissen der Gruppen XII und XIII kann man folgern, daß der IgD-Spiegel nicht nur altersabhängig, sondern auch oder sogar vorwiegend konstitutionell determiniert ist (vgl. [22, 14]). JOHANNSON und BERG [14] konnten IgD häufiger nachweisen als wir, was wiederum technisch bedingt sein dürfte, da wir nur wirklich eindeutige Immunpräzipitate als positiv angesehen, dagegen Ringe mit unscharfem Rand, die nach 2–3 Tagen wieder verschwanden, und deren Ursache wir in unspezifischen Diffusionsvorgängen sahen, nicht berücksichtigt haben. ROWE und FAHEY [22] beobachteten vermutlich die gleiche Erscheinung, aber bewerteten sie im Gegensatz zu unserem Vorgehen als 1% des Standardserums.

Die quantitative Bestimmung der Immunglobuline wird in Zukunft auch in der täglichen Praxis an Bedeutung gewinnen. Die jetzigen Untersuchungen werden durch Messung der Konzentrationen des neu entdeckten Immunglobulins IgE (früher IgND) ergänzt werden müssen [13, 15, 16]. Es ist daher sehr wichtig, die Meßmethoden strikt zu standardisieren, damit in verschiedenen Laboratorien tatsächlich die gleichen

Zusammenfassung. Bei 233 gesunden Kindern im Alter von 0 Tagen bis 14 Jahren wurden die Normalwerte von IgG, IgA, IgM und IgD bestimmt. Die Probanden wurden sorgfältig ausgewählt, und die verwendeten immunologischen Bestimmungsmethoden kritisch beurteilt. IgG zeigt den typischen Verlauf und erreicht im 8. Lebensjahr ein Plateau. Die IgA-Synthese setzt sehr früh ein, bei Kindern über 18 Tagen war es in jedem Fall nachweisbar, seine Konzentration erreicht nach langsamem Anstieg im Alter von 8 Jahren ein Plateau. Von allen Immunglobulinen erfährt IgM den raschesten Anstieg, so daß es bei $5\frac{1}{2}$ Monate alten Kindern den endgültigen Wert bereits annähernd erreicht hat. IgD war bei Kindern bis zu 5 Jahren nur in Einzelfällen, von 5–14 Jahren (43 Kinder) in 72% zu finden, wobei sich die Konzentrationen nicht altersabhängig verhielten.

Literatur: 1. ALLANSMITH, M., B. H. MCCLELLAN, M. BUTTERWORTH, and J. R. MALONEY: The development of immunoglobulin levels in man. *J. Pediat.* **72**, 276 (1968). — 2. BUCKLEY, R. H., S. C. DEES, and W. M. O'FALLON: Serum immunoglobulins: I. Levels in normal children and in uncomplicated childhood allergy. *Pediatrics* **41**, 600 (1968). — 3. COLLINS-WILLIAMS, C., S. J. TRACHYK, B. TOFT, and M. MOSCARELLO: Quantitative immunoglobulin levels in children. *Int. Arch. Allergy* **31**, 94 (1967). — 4. FAHEY, J. L., and E. M. MCKELVEY: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates. *J. Immunol.* **94**, 84 (1965). — 5. FINK, CH. W., J. LOSPALLUTO, W. MILLER, and B. DORWARD: The sequences of gamma globulin formation in immunized premature infants: macroglobulin (19S) antibody formation followed by 7S antibody. *Proc. Soc. Ped. Research*, Atlantic City 1961. — 6. FULGINITI, V. A., O. F. SIEBER, H. N. CLAMAN, and D. MERRILL: Serum immunoglobulin measurement during the first year of life and in immunoglobulin-deficiency states. *J. Pediat.* **68**, 723 (1966). — 7. GLEICHMANN, F., u. H. DEICHER: Quantitative Immunglobulin-Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten. I. Normalwerte und Untersuchungen im Verlaufe der akuten Hepatitis. *Klin. Wschr.* **46**, 171 (1968). — 8. HAWORTH, J. C., M. NORRIS, and L. DILLING: A study of the immunoglobulins in premature infants. *Arch. Dis. Childh.* **40**, 243 (1965). — 9. HITZIG, W. H.: Die physiologische Entwicklung der „Immunglobuline“ (β_2 - und γ -Globuline). *Helv. paediat. Acta* **12**, 596 (1957). — 10. HITZIG, W. H.: Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963. — 11. HITZIG, W. H.: Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling. *Spez. Protein-*

bestimmungen mit besonderer Berücksichtigung immunochemischer Methoden. *Helv. paediat. Acta* **16**, 46 (1961). — 12. HITZIG, W. H.: Therapie mit Immunglobulinen. *M Schr. Kinderheilk.* **115**, 356 (1967). — 13. ISHIZAKA, K., T. ISHIZAKA, and M. HOMBROOK: Physicochemical properties of reaginic antibody. *J. Immunol.* **97**, 97 (1966). — 14. JOHANSSON, S. G. O., and T. BERG: Immunoglobulin levels in healthy children. *Acta paediat. scand.* **56**, 572 (1967). — 15. JOHANSSON, S. G. O., G. BERGLUND, O. FINNSTRÖM, and K. L. MÖLLER: Wiskott-Aldrich Syndrome. *Acta paediat. scand.* **57**, 89 (1968). — 16. JOHANSSON, S. G. O., T. MELLEIN, and B. VAHLQUIST: Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). *Lancet* **1968** I, 1118. — 17. MANCINI, G., A. O. CARBONARA, and J. F. HEREMANS: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* **2**, 235 (1965). — 18. MCFARLANE, H., and I. O. K. UDEZO: Immunochemical estimation of some proteins in Nigerian paired maternal and fetal blood. *Arch. Dis. Childh.* **43**, 42 (1968). — 19. MCKELVEY, E. M., and J. L. FAHEY: Immunoglobulin changes in disease: quantitation on the basis of heavy polypeptide chains IgG, IgA and IgM, and of light polypeptide chains, type K (I) and type L (II). *J. clin. Invest.* **44**, 1778 (1965). — 20. MICHAUX, J.-L.: Les protéines sériques des sujets adultes en bonne santé.

In: Les immunoglobulines des Bantous à l'état normal et pathologique. Thèse médicale, Louvain, 1966, pp. 17—37. — 21. MOMMA, K.: Immunochemical semiquantitative estimation of γ M- and γ A-immunoglobulins in healthy and diseased children. *Acta paediat. Jap.* **7**, I und 13 (1965). — 22. ROWE, D. S., and J. L. FAHEY: A new class of human immunoglobulins. II. Normal serum IgD. *J. exper. Med.* **121**, 185 (1965). — 23. SELNER, J. C., D. A. MERRILL, and H. N. CLAMAN: Salivary immunoglobulin and albumin: development during the newborn period. *J. Pediat.* **72**, 685 (1968). — 24. STEGE, N., u. E. GUGLER: Die quantitative Bestimmung der Immunoglobulinreifung mit Hilfe der einfachen radialen Immun-diffusionsmethode. *Helv. paediat. Acta* **23**, 242 (1968). — 25. STIEM, E. R., and H. H. FUDENBERG: Serum levels of immunoglobulins in health and disease: a survey. *Pediatrics* **377**, 715 (1966). — 26. WEST, C. D., R. HONG, and N. H. HOLLAND: Immunoglobulin levels from the newborn period to adulthood and in immunoglobulin deficiency states. *J. clin. Invest.* **41**, 2054 (1962). — 27. YOUNG, C. Y., and J. R. HOBBS: Serum-globulin levels in normal, premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies. *Lancet* **1968** I, 1167.

Prof. Dr. W. H. HITZIG
Univ.-Kinderklinik
CH-8006 Zürich

Druck: Brühlsche Universitätsdruckerei Gießen

Verdankung

Herrn Professor Dr. W. H. Hitzig möchte ich vielmals danken für seine Unterstützung und seinen steten Rat bei der Durchführung der Arbeit.

Curriculum Vitae

Am 4. 11. 1944 wurde ich in Ettenheim (Deutschland) als Tochter des Dipl.-Ing. Rudolf Rauer und seiner Ehefrau Hilde geb. Schuster geboren.

Am 6. 3. 1964 bestand ich am Kant-Gymnasium in Karlsruhe (Deutschland) das Abitur. Im SS 1964 begann ich in Freiburg i. Br. mit dem Medizinstudium. Hier legte ich am 27. 4. 1965 das erste und am 28. 4. 1967 das zweite propädeutische Examen ab.

Im WS 1967/68 und im SS 1968 studierte ich an der Universität Zürich. Von Februar bis Oktober 1968 arbeitete ich im immunochemischen Eiweißlabor unter der Leitung von Herrn Professor Hitzig an meiner Dissertation.

Im WS 1968/69 nahm ich wieder in Freiburg i. Br. das Studium auf, das ich am 26. 5. 1970 mit dem Staatsexamen abschloß.

